



⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 198 31 424 A 1

⑯ Int. Cl. 7:
G 01 N 21/47
G 01 N 21/55
G 01 N 21/17
G 01 J 3/42

⑯ Aktenzeichen: 198 31 424.8
⑯ Anmeldetag: 14. 7. 1998
⑯ Offenlegungstag: 3. 2. 2000

DE 198 31 424 A 1

⑯ Anmelder: MBR GmbH, 58313 Herdecke, DE	⑯ Erfinder: Jungmann, Holger, Dr., 45896 Gelsenkirchen, DE; Schietzel, Michael, Dr., 58313 Herdecke, DE
⑯ Vertreter: BOEHMERT & BOEHMERT, 24105 Kiel	⑯ Entgegenhaltungen: US 55 88 427 EP 08 10 429 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Spektroskopisches Verfahren zur Bestimmung der Konzentration eines in einem streuenden Medium verteilten Stoffes

⑯ Spektroskopisches Verfahren zur Bestimmung der Konzentration eines in einem streuenden Medium verteilten Stoffes, mit den folgenden Schritten:
- gerichtetes Bestrahlen des Mediums mit Licht mit einem kontinuierlichen Spektrum,
- Aufnehmen des in einer bestimmten Richtung von dem Medium remittierten Lichts,
- Ermitteln der Remission des remittierten Lichts als Funktion der Wellenlänge unter Inbezugsetzen zu einem Standard,
- Einbringen eines absorptionsfreien definierten Streumediums in den Lichtweg,
- Aufnehmen des in der bestimmten Richtung von der Probe und dem Streumedium remittierten Lichts,
- Ermitteln der Remission der von der Probe und dem Streumedium remittierten Lichts unter Inbezugsetzen zu dem Standard,
- Abbilden der ohne Streumedium ermittelten Remission auf die mit dem Streumedium ermittelten Remission,
- Bestimmen der fraktalen Dimension der Abbildung, und
- Ermitteln der Konzentration der Substanz aus der fraktalen Dimension.

DE 198 31 424 A 1

DE 198 31 424 A 1

1 -

Beschreibung

Die spektroskopische Bestimmung der Konzentration eines Stoffes in einem Medium kann mit Hilfe des Lambert-Beerschen Gesetzes durchgeführt werden:

$$E(\lambda) = \log(I_0(\lambda)/I(\lambda)) = \epsilon(\lambda) \cdot c \cdot d \quad (1).$$

Dabei bedeutet:

$I_0(\lambda)$ die Intensität des eingestrahlten Lichtes bei der Wellenlänge λ und I die Intensität des durchgelassenen Lichtes bei der Wellenlänge λ ,

$\epsilon(\lambda)$ der molare wellenlängenabhängige Extinktionskoeffizient,

$E(\lambda)$ die Extinktion in Abhängigkeit der Wellenlänge λ , c die molare Konzentration der zu untersuchenden Substanz, und

d die optische Weglänge (z. B. Dicke der Meßküvette).

Eine wesentliche Voraussetzung für die Abwendbarkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes ist, dass das parallele Meßlicht innerhalb der Probe ebenfalls parallel ist. Diese Forderung ist gleichbedeutend damit, dass die Streuung der Probe null bzw. klein ist.

Sind die obigen Voraussetzungen erfüllt und ist die optische Weglänge d bekannt, so kann die Konzentration einer Substanz bestimmt werden, deren Extinktionskoeffizient bekannt ist. Dazu wird die Extinktion der Probe gemessen. Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz kann anschließend die Konzentration berechnet werden.

In fast allen Fällen der in-vivo Spektroskopie ist jedoch die optische Weglänge d nicht bekannt. Aus diesen Gründen kann das Lambert-Beersche Gesetz nicht angewendet werden. Der Grund für die Unkenntnis des optischen Weges d liegt im wesentlichen in der unterschiedlichen Streueigenschaft des zu untersuchenden Gewebes. Durch die Streuung legt der Lichtstrahl eine längere Strecke im Medium gegenüber der kürzesten Verbindung Lichteintritt – Lichtaustritt zurück.

Ebenso ist bei allen Reflexionsmessungen die optische Weglänge unbekannt. Auch bei diesen Messungen legt der reflektierte Lichtstrahl einen unbekannten und im allgemeinen unbestimmbaren Lichtweg im Medium zurück. Besteht das durchleuchtete Medium zusätzlich aus optisch und quantitativ unterschiedlichen Substanzen, wie dies bei lebenden Geweben der Fall ist, so ist es aussichtslos die Größe des optischen Lichtweg aus theoretischen Modellen oder aus Erfahrungswerten für eine spezielle Meßsituation zu bestimmen. Es werde also in weiteren der Fall betrachtet, wie er in der Gewebespektroskopie vorliegt, dass die untersuchten Substanzen wenig oder keine Streuung besitzen, so dass das Lösungsmittel bzw. die Stoffe, in der die zu untersuchenden Substanzen eingebettet sind, den hauptsächlichsten Anteil zur Streuung beitragen.

Die Bestimmung der optischen Weglänge, die im allgemeinen nicht mit der kürzesten Strecke zwischen dem Lichteintritt und dem Lichtaustritt identisch ist, ist also eine notwendige Voraussetzung für eine Konzentrationsbestimmung auch in stark streuenden Medien.

Die Konzentrationsbestimmung nach dem Lambert-Beerschen Gesetz ist zwar die einfachste und verbreitetste spektroskopische Analysenmethode, zu ihrer Abwendungen müssen aber die oben beschriebenen Voraussetzungen erfüllt sein. Diese Methode ist daher nur unter Laborbedingungen durchführbar. In den Fällen, in denen die optische Weglänge unbekannt ist, kann die Konzentration des Stoffes nur bis auf eine multiplikative Konstante, also lediglich relativ bestimmt werden. Damit ist eine Absolutkalibrierung der Änderungen der Stoffkonzentration, nicht jedoch der

2

Stoffkonzentration selbst möglich.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung der absoluten Konzentration eines Stoff in einem streuenden Medium zu schaffen, zu schaffen, dass keine vorherige Kenntnis der optischen und quantitativen Eigenschaften des streuenden Mediums verlangt.

Erfundungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch gerichtetes Bestrahlen des Mediums mit Licht mit einem kontinuierlichen Spektrum, Aufnehmen des in einer bestimmten Richtung von dem Medium remittierten Lichts, Ermitteln der Remission des remittierten Lichts als Funktion der Wellenlänge unter Inbezugsetzen zu einem Standard, Einbringen eines absorptionsfreien definierten Streumediums in den Lichtweg, Aufnehmen des in der bestimmten Richtung von der Probe und dem Streumedium remittierten Lichts, Ermitteln der Remission der von der Probe und dem Streumedium remittierten Lichts unter Inbezugsetzen zu dem Standard, Abbilden der ohne Streumedium ermittelten Remission auf die mit dem Streumedium ermittelten Remission, Bestimmen der fraktalen Dimension der Abbildung, und Ermitteln der Konzentration der Substanz aus der bestimmten fraktalen Dimension.

Voraussetzung für eine quantitative Spektroskopie ist die Kenntnis der Streuung der Substanzen und damit der optischen Weglängen. In der Abb. 1 ist das Reflexionsspektrum von oxigeniertem Hämoglobin in der oberen Kurve mit und in der unteren Kurve ohne zusätzlicheem Streumedium aufgenommen. In beiden Fällen handelt es sich um die gleiche Menge an gelöstem Hämoglobin. Es wird sofort deutlich, dass die Abwendung des Lambert-Beerschen Gesetzes im Falle der Hämoglobinmessung mit einem streuenden Medium zu völlig falschen Konzentrationen führen würde.

In der Abb. 2 ist die Funktion f : Extinktion (Hb mit Streumittel) \rightarrow Extinktion (Hb ohne Streumittel) aufgetragen. Es wird deutlich, dass es sich bei der Funktion f um eine nicht-lineare Funktion handelt. Aus physikalischen Gründen ist f eindeutig. Die Streuung hängt im wesentlichen von der Größe und der Streupartikel im Verhältnis zur Wellenlänge des Lichtes und der Abzahl der streuenden Partikel ab. Denn für $\langle I_s(K) \rangle$, die mittlere gestreute Lichtintensität als Funktion des Wellenvektors K , gilt:

$$I_s(K) = A I_0 c S(K).$$

Dabei gilt: I_0 ist die einfallende Lichtintensität, c die Partikelkonzentration, $S(K)$ beschreibt die mittlere Interferenz zwischen den Teilchen, A ist eine Konstante. $S(K)$ beschreibt im wesentlichen die Wahrscheinlichkeitsdichte, mit der ein Teilchen in der Entfernung r von einem anderen Teilchen gefunden werden kann.

Damit gilt: $\langle I_s(K) \rangle = I_0 - (I_{\text{Absorb}} + I_M)$, wobei I_{Absorb} die Lichtmenge die absorbiert worden ist und I_M die Lichtmenge, die durch Streuung nicht auf den Detektor fällt, angibt. I_M kann jedoch durch geeignete Wahl des Detektors klein gemacht werden.

Somit kann die Streuung durch die Funktion f ermittelt und damit das Spektrum bei bekannter Konzentration korrigiert werden. Jedoch gilt dies nur für homogen verteilte Substanzen und Einkomponentengemische. In der Abb. 3 sind zwei Funktionen mit gleichem Streuanteil aber mit unterschiedlicher Konzentration dargestellt. Da die Streuung konstant ist, existiert eine lineare Funktion g , die die Funktion f in Abhängigkeit von der Konzentration aber bei konstanter Streuung in die Funktion f überführt. In der Abb. 4 ist dieser Sachverhalt noch einmal dargestellt. Die Gerade stellt die Abb. g : $E(4 \text{ mg Hb} + \text{Streu}) \rightarrow E(2 \text{ mg Hb} + \text{Streu})$ dar. Die Kurve stellt die Abb. f : $E(4 \text{ mg Hb} + \text{Streu})$

→ E (4 mg Hb + 2 · Streu1) dar, die eine nicht-lineare Funktion ist. Somit ergibt sich, dass die Streuung durch eine nicht-lineare Funktion gemessen werden kann.

Mit Hilfe der nicht linearen Funktion f kann somit jedes Spektrum hinsichtlich der Streuung korrigiert werden. Je-
doch gilt dies nur für homogen verteilte Substanzen und Einkomponentengemische.

Aus der Abb. 4 kann der Rechenalgorithmus entnommen werden: Der Winkel der linearen Funktion g zur x-Achse bestimmt die Konzentrationsdifferenz der bekannten Ur-
bildfunktion zum gemessenen Spektrum. Beträgt der Win-
kel 45° sind beide Konzentrationen gleich groß. Ist die
Funktion f noch nicht-linear, muß die Urbildfunktion so-
lange approximiert werden, bis die Funktion f in die lineare
Funktion g übergeht. Dann ist die Streuung korrigiert und
die Konzentration bekannt.

Jedoch gibt es in der In-vivo-Spektroskopie Nicht-Linearitäten, die dem Spektrum additiv überlagert sind. Dazu zählen die Nicht-Linearitäten, die durch die inhomogene Verteilung der Substanzen erzeugt werden. In der Abb. 5 ist eine solche Nicht-Linearität durch inhomogene Farbstoffvertei-
lung dargestellt. Hierbei handelt es sich um ähnliche Nicht-Linearitäten wie diejenigen, die durch Streuung verursacht
worden sind.

Um die Nicht-Linearitäten zu trennen, die von unter-
schiedlichen physikalischen Gegebenheiten erzeugt worden
sind, wird eine Streuscheibe bekannter Streuung benötigt.
Wird nun das Gewebe einmal mit und einmal ohne Streu-
scheibe gemessen, addieren sich bei der Messung mit der
Streuscheibe alleine die Nicht-Linearitäten, die durch Streu-
ung, nicht aber die, die durch inhomogene Farbstoffvertei-
lung hervorgerufen worden sind.

In der Abb. 6 ist eine Nicht-Linearität dargestellt, die
durch eine Hautmessung bestimmt worden ist. Wie man
sieht, handelt es sich hierbei um stückweise nicht-lineare
Abbildungen. Die Darstellung insgesamt stellt aber keine
Funktion dar. Um die Nicht-Linearitäten bestimmen zu kön-
nen, wird auf die Nicht-Lineare-Dynamik zurückgegriffen.
Die Nicht-Linearitäten aus der Abb. 6 können wie folgt be-
stimmt werden: Zunächst bestimmt man eine Überdeckung
der Nicht-Linearität mit Teilmengen des \mathbb{R}^n , in diesem Fall
mit Kugeln des Durchmesser δ . Es wird die Zahl N der Ob-
jekte bestimmt, die zur Überdeckung notwendig sind. Dieses
Verfahren wird auf kleiner werdende δ angewendet. Eine
Approximation der fraktalen Dimension der Nicht-Linearität
ist die Steigung der Geraden für die unterschiedlichen
Werte $\log(N)$ und $\log(\delta)$. Diese fraktale Dimension D be-
schreibt nun eindeutig die Nicht-Linearität. Aus der zweiten
Messung mit der Streuscheibe, kann nun die Änderung der
fraktalen Dimension D durch die bekannte Streuung S' der
Streuscheibe ermittelt werden. Diese Änderung hängt aber
wie oben dargestellt, alleine von der vorhandenen Nicht-Li-
nearität des Streuverhaltens der Probe ab. Damit ist die
Streuung der Probe bestimmt.

Patentansprüche

1. Spektroskopisches Verfahren zur Bestimmung der Konzentration eines in einem streuenden Medium ver-
teilten Stoffs, gekennzeichnet durch:

- gerichtetes Bestrahlen des Mediums mit Licht mit einem kontinuierlichen Spektrum,
- Aufnehmen des in einer bestimmten Richtung von dem Medium remittierten Lichts,
- Ermitteln der Remission des remittierten Lichts als Funktion der Wellenlänge unter Inbezugsetzen zu einem Standard
- Einbringen eines absorptionsfreien definierten

Streumediums in den Lichtweg,

– Aufnehmen des in der bestimmten Richtung von der Probe und dem Streumedium remittierten Lichts,

– Ermitteln der Remission der von der Probe und dem Streumedium remittierten Lichts unter Inbe-
zugsetzen zu dem Standard,

– Abbilden der ohne Streumedium ermittelten Remission auf die mit dem Streumedium ermittelten Remission,

– Bestimmen der fraktalen Dimension der Abbil-
dung, und

– Ermitteln der Konzentration der Substanz aus der bestimmten fraktalen Dimension.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeich-
net, daß das Abbilden der ohne das Streumedium er-
mittelten Remission auf die mit dem Streumedium er-
mittelten Remission nach der Theorie von Kubelka/
Munk erfolgt.

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Oxygeniertes Hämoglobin mit unterschiedlich streuenden Zusatzstoffen

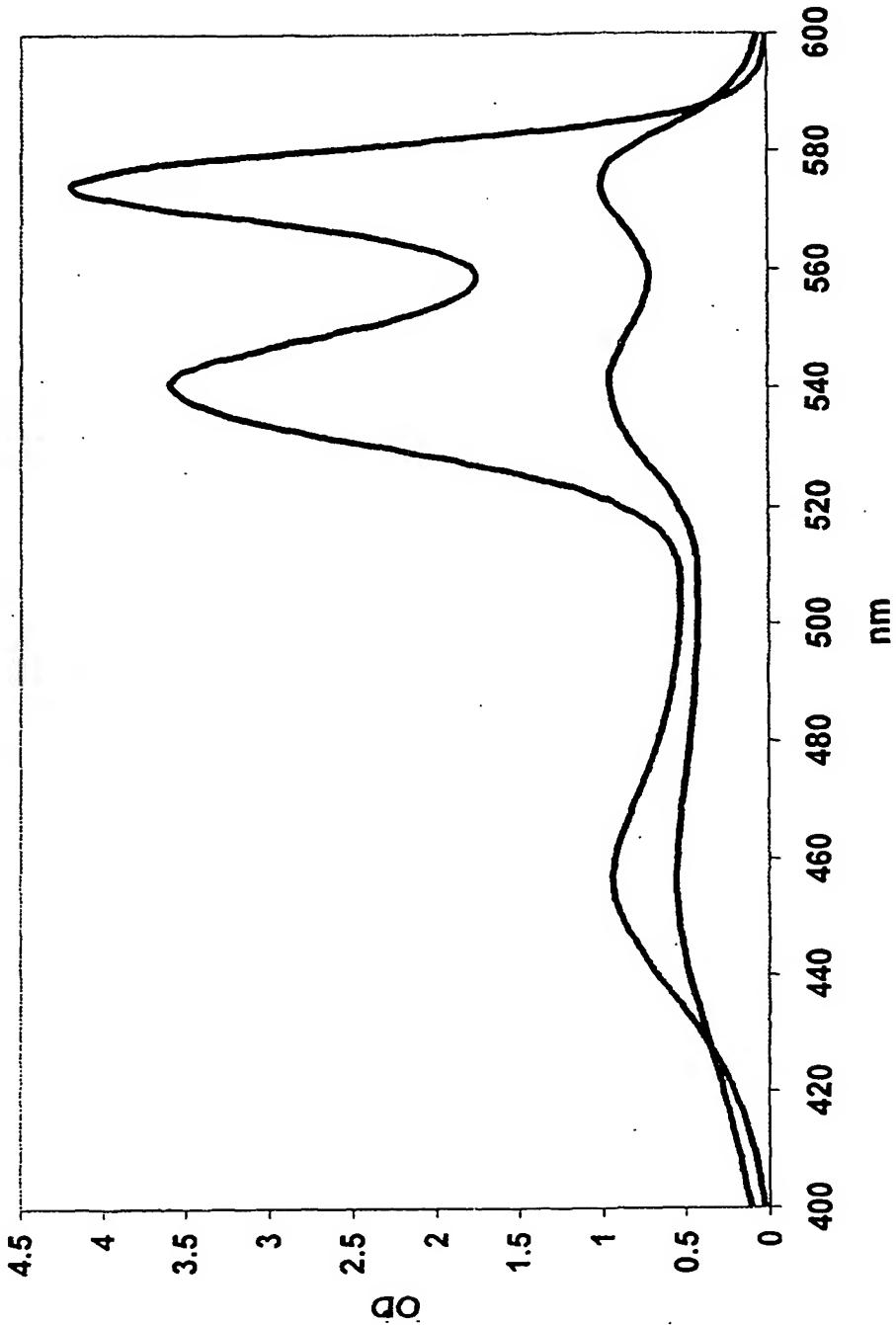


Abbildung 1

Funktion: $E(Hb+Streu) \rightarrow E(Hb)$

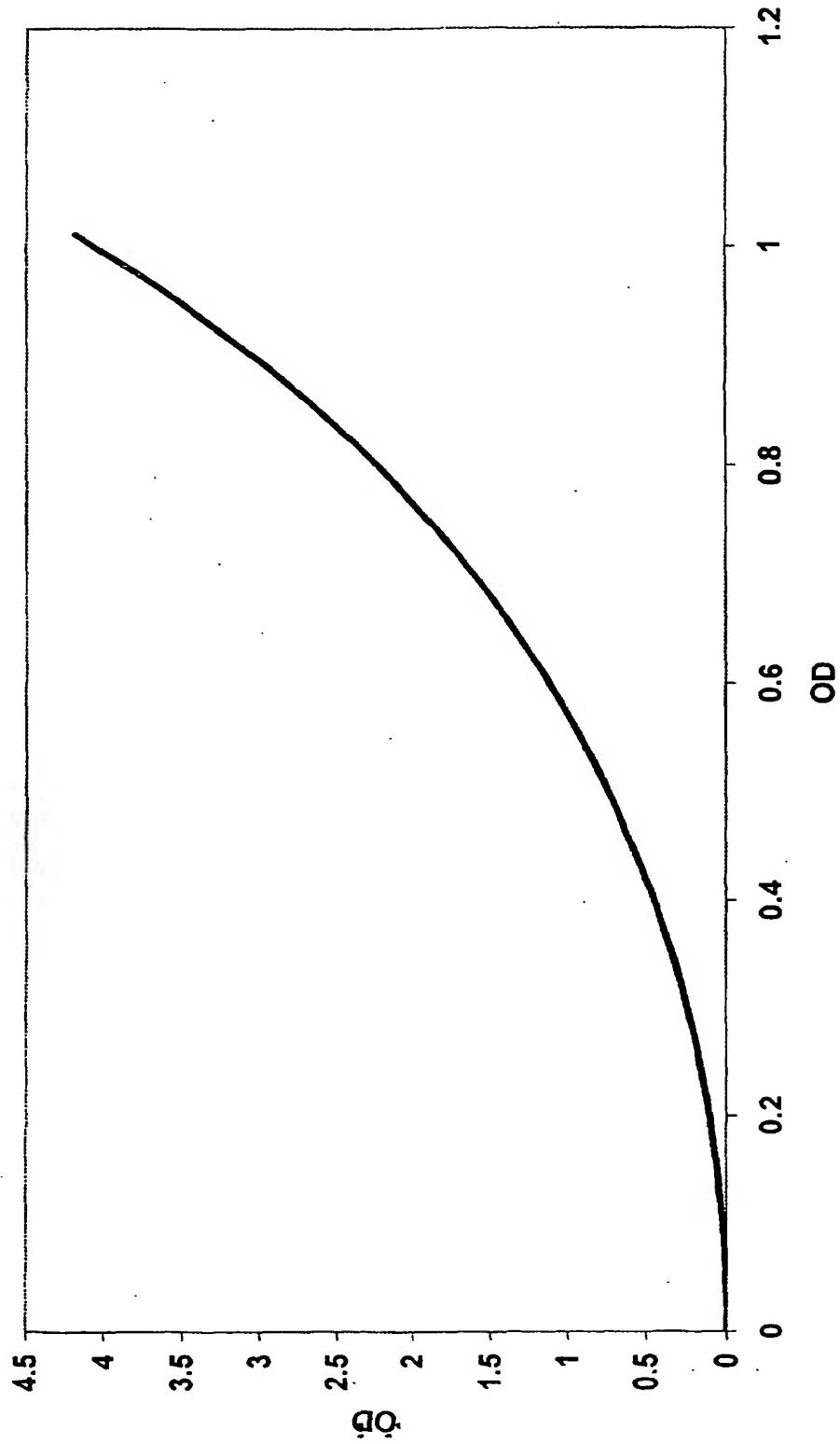


Abbildung 2

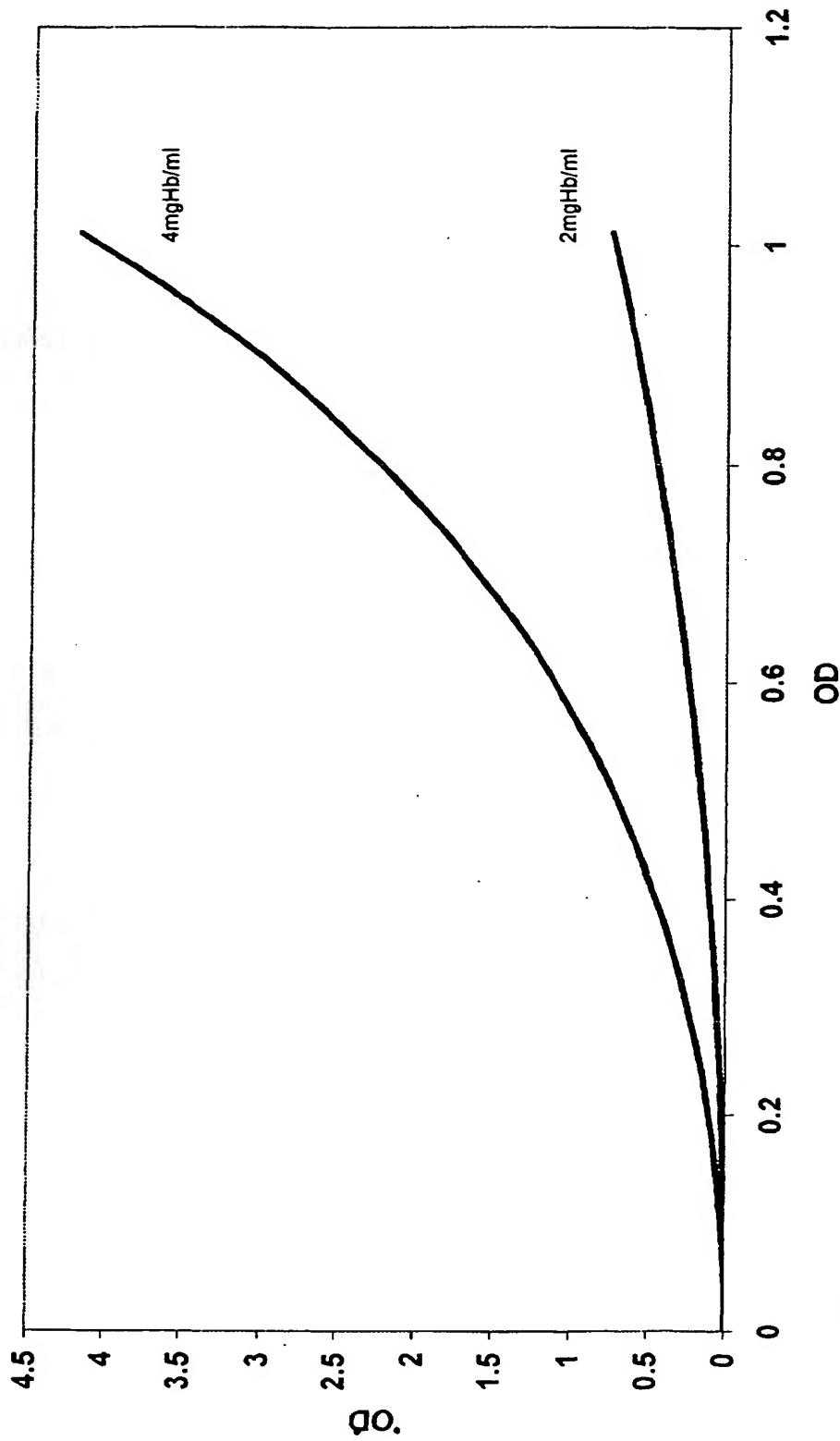
Funktion: $E(Hb+Streu) \rightarrow E(Hb)$ 

Abbildung 3

Funktionen zweier unterschiedlicher Streuungen

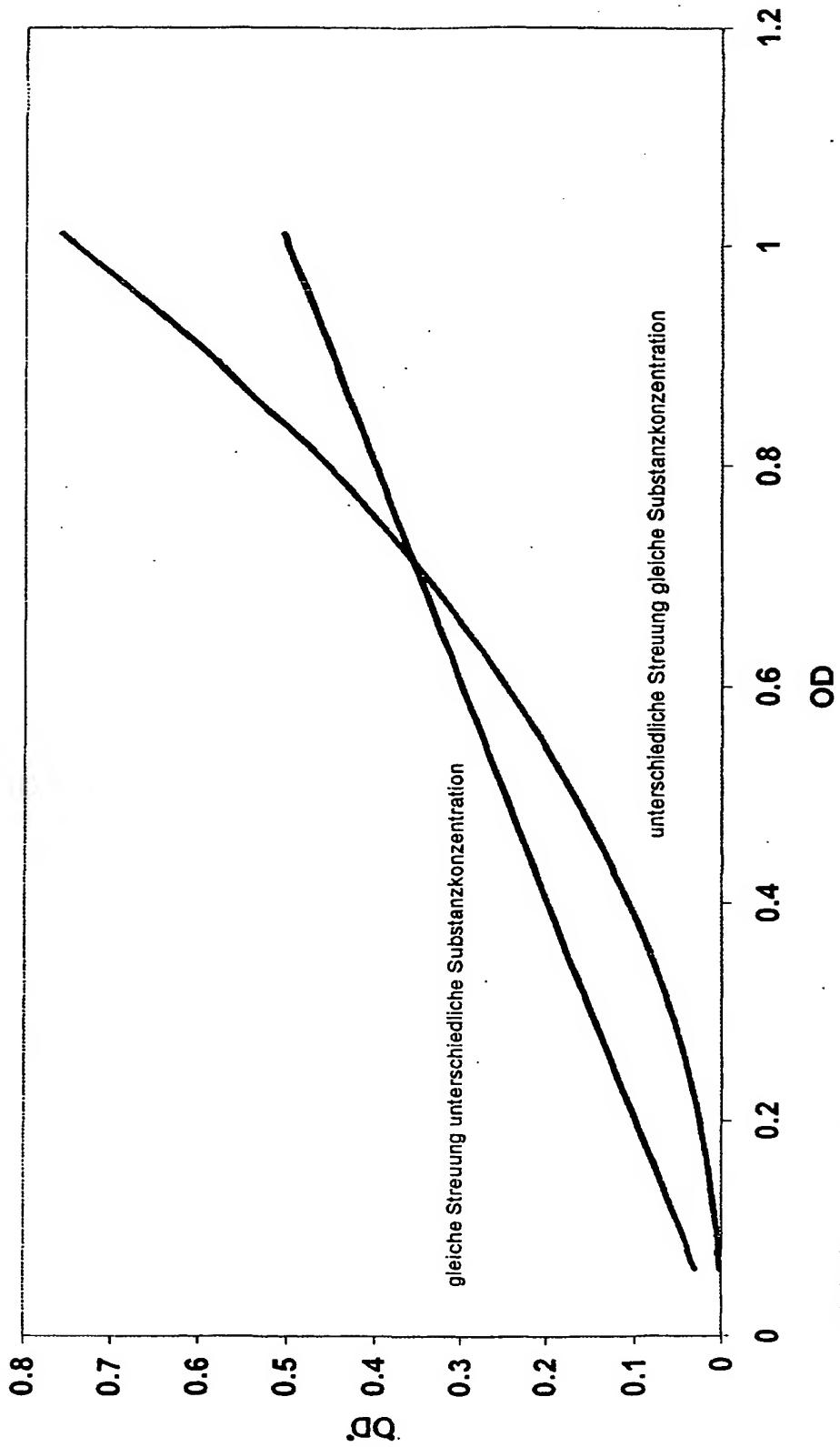


Abbildung 4

Inhomogene Hb-Verteilung(60%Hb,40% konstant)

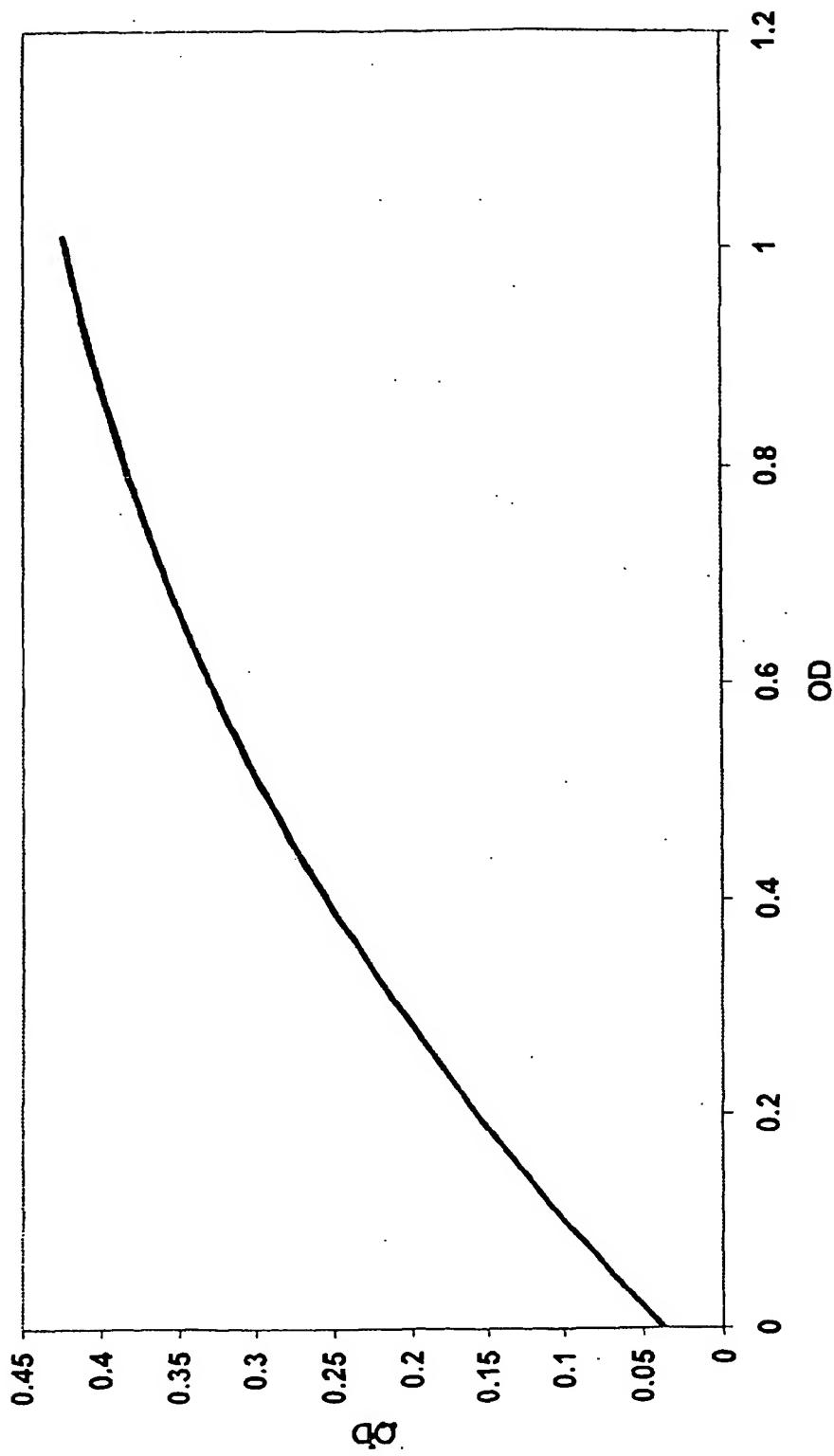


Abbildung 5

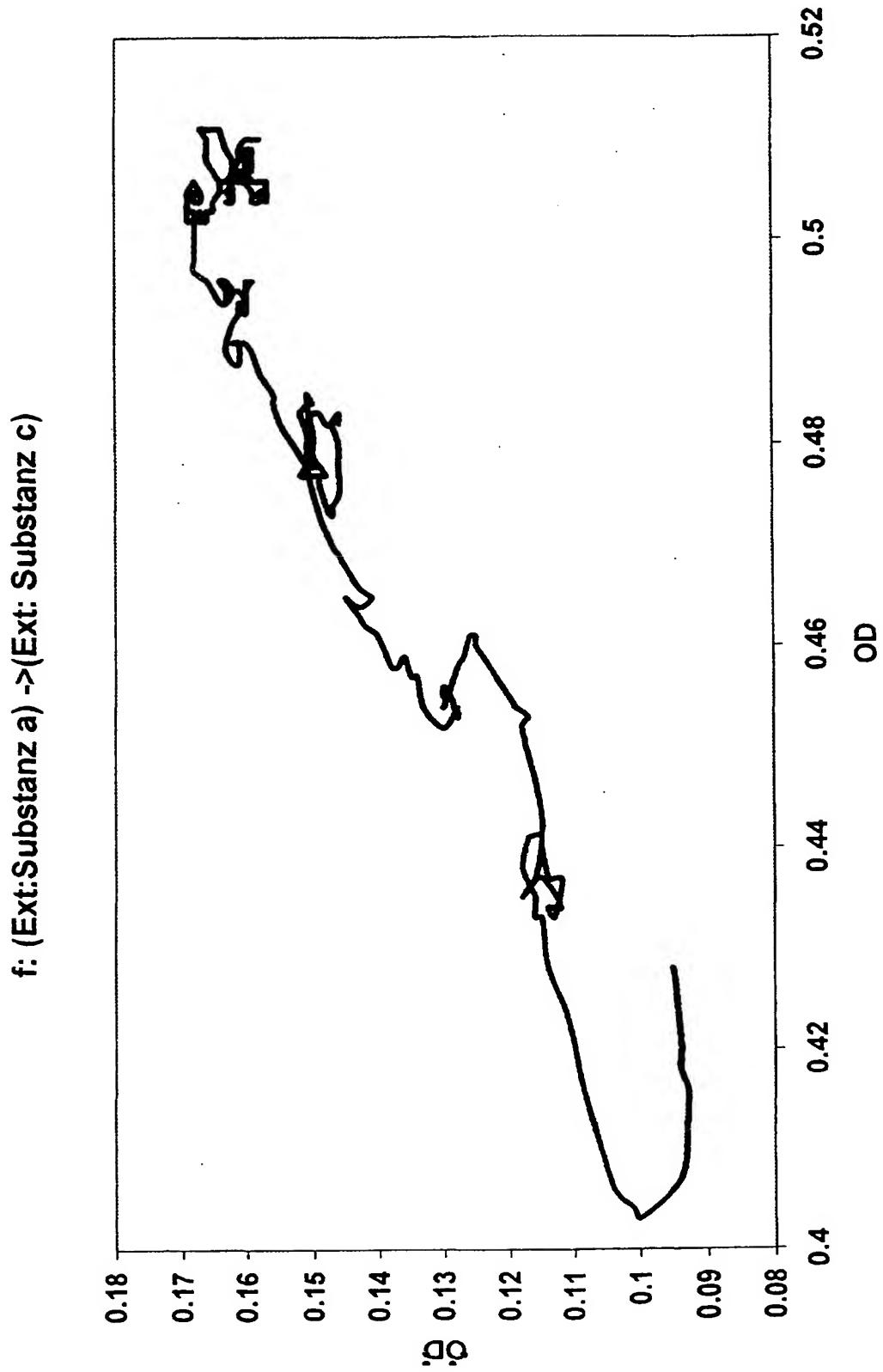


Abbildung 6

Spectroscopic method for determining concentration of substance distributed in light scattering medium, e.g. body tissue, using fractal dimension

Patent Number:

DE19831424

Publication date:

2000-02-03

Inventor(s):

SCHIETZEL MICHAEL (DE); JUNGMANN HOLGER (DE)

Applicant(s):

MBR GMBH (DE)

Requested Patent:

DE19831424

Application Number:

DE19981031424 19980714

Priority Number(s):

DE19981031424 19980714

IPC Classification:

G01N21/47; G01N21/55; G01N21/17; G01J3/42

EC Classification:

G01J3/44, G01J3/42

Equivalents:

Abstract

The method involves targeted irradiation of the tissue with light with a continuous spectrum, both with and without a non-absorbing scattering medium. The light scattered in a predetermined direction is detected in each case and the remission is determined as a function of the wavelength setting to a standard in operation. The light scattering without the scattering medium is projected on that with the medium, to determine the concentration. The method involves targeted irradiation of the tissue with light with a continuous spectrum. The light scattered by the tissue in a predetermined direction is detected. The remission of the returned light is determined as a function of the wavelength setting to a standard in operation. A non-absorbing scattering medium is introduced into the light path. Light scattered in the predetermined direction by the sample and the scattering medium is detected and the remission of this light is determined. The remission of the light without the scattering medium is projected on that with the medium. The fractal dimension of the projection is determined. The concentration of the substance is determined from the fractal dimension.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

DOCKET NO: R&P-09561
SERIAL NO: _____
APPLICANT: Ekkehard Pott
LERNER AND GREENBERG P.A.
P.O. BOX 2480
HOLLYWOOD, FLORIDA 33022
TEL. (954) 925-1100